

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2003-292432

(43)Date of publication of application : 15.10.2003

(51)Int.Cl.

A61K 7/48

A61K 7/00

A61K 7/50

(21)Application number : 2002-102041

(71)Applicant : NOEVIR CO LTD

(22)Date of filing : 04.04.2002

(72)Inventor : YAMAMURA TATSURO
MARUYAMA KATSUHIRO
HANANO AKINORI

(54) SKIN CARE PREPARATION

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a skin care preparation preventing or improving disorders such as chapped skin, dryness, inflammation and fine wrinkles by various stresses such as changes of ultraviolet rays and a temperature.

SOLUTION: Disorders of epidermis caused by various kinds of stresses can be improved by formulating extracts of specific plants and fungi excellent in epidermis cell activating effect into a skin care preparation as a result in which long-term studies concerning plants and fungi applied for various uses and utilized as crude medicines from since ancient times has been carried out.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Skin external preparations which contain one sort chosen from Arnica, curcmae rhizoma, a St. John's wort, Uncaria gambir Roxburgh, a Geranium thunbergii Sieb. etZucc., a magnoliae cortex, a peony, a cnidium rhizome, an angericae radix, Cordyceps sinensis, a jujube tree, a ginseng, Althaea officinalis, a coltsfoot, a Hoelen bamboo, a peach, and creeping saxifrage, or two sorts or more of vegetation, a crude drug, and the extract of a fungus as an epidermal cell activator.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the skin external preparations contained as an epidermal cell activator containing one sort of the extract chosen from still more detailed vegetation, specific crude drug, and specific fungus, or two sorts or more about skin external preparations effective in the prevention and the improvement of the failure of epidermis which are caused by various stress.

[0002]

[Description of the Prior Art] An epidermis layer is an important cellular structure which makes the horny layer which is the organ which is always in contact with the external world, and is the subject of the skin barrier. Since it exists on the surface of the skin, various stress, such as ultraviolet rays, change of humidity, and change of atmospheric temperature, has always been received. For example, if ultraviolet-rays exposure is carried out, it will be known within the skin that active oxygen will occur and the failure of epidermis, such as surface deterioration, and desiccation, inflammation, a ripple, will be caused as the result. Then, the skin external preparations which blended the matter which has an antioxidation operation and the ultraviolet absorption effectiveness as an active principle as a cure of ultraviolet hazard have been used. On the other hand about an anti-oxidant or an ultraviolet ray absorbent, re-evaluation is accomplishing about the safety. Furthermore, epidermis has always received various stress, such as change of humidity, and change of atmospheric temperature, besides the ultraviolet rays mentioned above, and the same failure as the case where these are exposed to ultraviolet rays owing to may be encountered.

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] However, although the above-mentioned antioxidant is effective in preventing a cell damage by suppressing generation of active oxygen in an ultraviolet ray absorbent again by eliminating the active oxygen of cell inside and outside, it is invalid to restoration of the cell over which the failure was already worn. Moreover, although blending moisturizers, such as water soluble polymers, such as polyhydric alcohol, amino acid, and acid mucopolysaccharide, is examined in order to improve surface deterioration, the effectiveness is temporary and does not result in the dissolution of a fundamental failure.

[0004] Then, the technical problem of this invention prevents the above failures caused to epidermis by various stress, and is to offer the skin external preparations which can be improved further.

[0005]

[Means for Solving the Problem] In order to solve the above-mentioned technical problem, this invention persons the activation effectiveness of an epidermal cell against an index The result of having examined the raw material currently conventionally used widely from the cosmetics raw material, specific vegetation, a crude drug, and a fungus (*Arnica*, *curmae rhizoma*, a *St. John's wort*, and *Uncaria gambir Roxburgh* --) It found out that there was the epidermal cell activation effectiveness of having excelled in a *Geranium thunbergii* Sieb. et Zucc., a *magnoliae cortex*, a peony, a *cnidium rhizome*, an *angericae radix*, *Cordyceps sinensis*, a jujube tree, a ginseng, *Althaea officinalis*, the coltsfoot, the Hoelen bamboo, the peach, and the extract of creeping saxifrage very much. It came to complete a demonstrating-effectiveness which was excellent in using skin external preparations which blended this epidermal cell activator to the improvement of failure of epidermis by above-mentioned various stress header, and this invention. In addition, about the technique blended with skin external preparations as an active principle of the epidermal cell activation effectiveness of these vegetation, a crude drug, and the extract of a fungus, it is not known at all until now, but this invention persons find out for the first time.

[0006]

[Embodiment of the Invention] The detail of the vegetation and crude drug which can be used as an epidermal cell activator concerning this invention, and a fungus is explained.

[0007] Although it is a perennial herbaceous plant belonging to *Compositae* (*Compositae*) and at least each part, such as a leaf, a stem, a flower, and a root, can use the entire plant, as for the *Arnica* (*Arnica*

montana L.) used in this invention, it is desirable to use one sort or two sorts of parts chosen from a root and a caput.

[0008] As for the curcmae rhizoma (*Curcuma domestica* Valet.) used in this invention, it is desirable to use a rhizome, although it is a perennial herbaceous plant belonging to Zingiberaceae (Zingiberaceae) and at least each part, such as a leaf, a stem, a flower, fruits, and a root, can use the entire plant.

Moreover, what dried the rhizome of curcmae rhizoma is a kind of the crude drug called "curcmae rhizoma", and can also use this crude drug.

[0009] Although it is a perennial herbaceous plant belonging to Guttiferae (Guttiferae) and at least each part, such as a leaf, a stem, a flower, and a root, can use the entire plant, as for the St. John's wort (*Hypericum erectum* Thunb.; *Hypericum perforatum* L.) used in this invention, it is desirable to use the entire plant.

[0010] Although *Uncaria gambir* Roxburgh (*Uncaria gambir* (Hunt) R. & S.) used in this invention is a tree belonging to Rubiaceae (Rubiaceae) and at least each part, such as a leaf, a branch, a trunk, a bark, a root, a flower, and fruits, can be used for it, it is desirable to use a leaf and a young branch. Moreover, the desiccation aqueous extractives of the leaf of *Uncaria gambir* Roxburgh and a young branch are crude drugs called "cube gambir", and this crude drug can also be used for them.

[0011] Although it is a perennial herbaceous plant belonging to Geraniaceae (Geraniaceae) and at least each part, such as a leaf, a stem, a flower, and fruits, can use the entire plant, as for the *Geranium thunbergii* Sieb. et Zucc. (*Geranium nepalense* Sweet. var. *Thunbergii* (Sieb. et Zucc.) Kudo) used in this invention, it is desirable to use the entire plant.

[0012] It is desirable to use a bark, although the magnoliae cortex (*Magnolia officinalis* Rehd. et Wils.) used in this invention is a fallen-leaves tree belonging to Magnoliaceae (Magnoliaceae) and at least each part, such as a leaf, a branch, xylem, a bark, a flower, fruits, a root, and a cortex, can be used for it. Moreover, what dried the bark of a magnoliae cortex is a kind of the crude drug called a "magnoliae cortex", and this crude drug can also be used for it.

[0013] As for the peony (*Paeonia lactiflora* Pall.) used in this invention, it is desirable to use a root, although it is a perennial herbaceous plant belonging to Paeoniaceae (Paeoniaceae) and at least each part, such as a leaf, a stem, a flower, fruits, and a root, can use the entire plant. Moreover, what dried the root of a peony has been used as a crude drug in the West.

[0014] As for the cnidium rhizome (*Cnidium officinale* Makino) used in this invention, it is desirable to use a rhizome, although it is a perennial herbaceous plant belonging to Umbelliferae (Umbelliferae) and at least each part, such as a leaf, a stem, a flower, fruits, and a root, can use the entire plant. Moreover, what dried the rhizome of a cnidium rhizome is a kind of the crude drug called a "cnidium rhizome", and can also use this crude drug.

[0015] As for the angericae radix (*Angelica acutiloba* (Sieb. et Zucc.) Kitagawa) used in this invention, it is desirable to use a root, although it is a perennial herbaceous plant belonging to Umbelliferae (Umbelliferae) and at least each part, such as a leaf, a stem, a flower, fruits, and a root, can use the entire plant. Moreover, what dried the root of an angericae radix is a kind of the crude drug called a "angericae radix", and can also use this crude drug.

[0016] Although *Cordyceps sinensis* used in this invention can point out the crude drug which are the composite of the fungus which belongs to the department (Clavicipitaceae) of BAKKAKUKIN which is parasitic on the polypide with the insect of Rhopalocera-and-Heterocera Lepidoptera and an elytron day, or its larva, and its dry matter and a fruit body, ****-ed, and a polypide can also be used for it, it is desirable to use all the complex containing a polypide. Moreover, *Cordyceps sinensis* which can be most preferably used in this invention The larva of Hepialidae (*Hepialus armoricanus* Ober.), Although it is "Cordyceps sinensis" (scientific name: *Cordyceps*) which is the crude drug which dried the complex which COL DAISEPU SHINENSHISU (*Cordyceps sinensis*) of the department of BAKKAKUKIN forms As a fungus which forms *Cordyceps sinensis* other than COL DAISEPU SHINENSHISU The semi bamboo (*C. sobolifera* B.) which is a congeneric fungus, a chrysalis bamboo (*C. militaris* Link), MIMIKAKITAKE (*C. nutans* Pat.), etc. can also be used in this invention.

[0017] It is desirable to use fruits, although the jujube tree (*Ziziphus jujuba* Mill.) used in this invention

is a tree belonging to Rhamnaceae (Rhamnaceae) and at least each part, such as a leaf, a branch, a trunk, a bark, a root, a flower, and fruits, can be used for it. Moreover, what dried the fruits of a jujube tree is a crude drug called "zizyphi fructus", and this crude drug can also be used for it.

[0018] As for the ginseng (*Daucus carota* L.) used in this invention, it is desirable to use a root, although it is a passing-the-year nature herb belonging to Umbelliferae (Umbelliferae) and at least each part, such as a leaf, a stem, and a root, can use the entire plant.

[0019] Although it is a perennial herbaceous plant belonging to Malvaceae (Malvaceae) and at least each part, such as a leaf, a stem, a flower, and a root, can use the entire plant, as for *Althaea officinalis* (*Althaea officinalis* L.) used in this invention, it is desirable to use a leaf or a root.

[0020] Although it is a perennial herbaceous plant belonging to Compositae (Compositae) and at least each part, such as a leaf, a stem, a flower, and a root, can use the entire plant, as for the coltsfoot (*Tussilago farfara* L.) used in this invention, it is desirable to use a leaf or a flower.

[0021] The Hoelen bamboo (*Poria cocos* (Fr.) Wolf) used in this invention is Basidiomycetes belonging to Polyporaceae (Polyporaceae). Moreover, what dried the sclerotium of a Hoelen bamboo is a crude drug called "Hoelen", and this crude drug can also be used for it.

[0022] It is desirable to use a seed, although the peach (*Prunus persica* Batsch or *Prunus persica* Batsch var. *davidiana* Maxim.) used in this invention is a deciduous fruit tree belonging to Rosaceae (Rosaceae) and at least each part, such as a leaf, a branch, a trunk, a bark, a root, a flower, fruits, and a seed, can be used for it. Moreover, the seed of a peach is a kind of the crude drug called a "peach kernel", and this crude drug can also be used for it.

[0023] Although it is a perennial herbaceous plant belonging to Saxifragaceae (Saxifragaceae) and at least each part, such as a leaf, a stem, a flower, and fruits, can use the entire plant, as for the creeping saxifrage (*Saxifraga stolonifera* Meerb.) used in this invention, it is desirable to use at least terrestrial parts, such as a leaf and a stem.

[0024] Then, the extract approach of the vegetation and crude drug which are used in this invention, and a fungus extract is described.

[0025] In this invention, although an extract may be presented with each above-mentioned vegetation, a crude drug, and a fungus in the raw state, considering extraction efficiency, extracting, after processing a fragment, desiccation, grinding, etc. is desirable. An extract is performed by being immersed in an extracting solvent. It may agitate in order to gather extraction efficiency, or you may homogenize in an extracting solvent. As extract temperature, it is appropriate to consider as the temperature below the boiling point of an extracting solvent from about 5 degrees C. Although extract time amount changes also with the classes and extract temperature of an extracting solvent, it is appropriate to consider as about a 4 hour -14 day room.

[0026] As an extracting solvent, polar organic solvents, such as ketones, such as ester, such as ether, such as polyhydric alcohol, such as lower alcohol, such as a methanol besides water, ethanol, propanol, and isopropanol, 1, 3-butylene glycol, propylene glycol, dipropylene glycol, and a glycerol, ethyl ether, and the propyl ether, ethyl acetate, and butyl acetate, an acetone, and ethyl methyl ketone, can be used, and one sort or two sorts or more are chosen and used from these. Moreover, a physiological saline, a phosphate buffer solution, phosphate buffered saline, the alcoholic water solution in which the urea was dissolved may be used.

[0027] Even if it remains as it is, the skin external preparations concerning this invention can be made to contain, but the extract by the above-mentioned vegetation, the crude drug, and the above-mentioned solvent of a fungus may be used, after dissolving again what condensed and hardened by drying in water or a polar solvent, performing purification processing of decolorization, deodorization, demineralization, etc. in the range which does not spoil those improvement operations in a skin physiological function or performing fractionation processing by the column chromatography. moreover, a preservation sake -- after purification processing -- freeze-drying -- business -- it can dissolve in a solvent and can also sometimes use. Moreover, endocyst can be carried out to vesicles, microcapsules, etc., such as liposome, and it can also use for them.

[0028] As loadings to the skin external preparations of the above-mentioned vegetation in this invention,

a crude drug, and a fungus extract, it is 0.001 - 1% of the weight of the range 0.0001 to 5% of the weight especially preferably. When it was this range and blends combining vegetation, a specific crude drug, and a specific fungus extract, the stability of the vegetation in pharmaceutical preparation and pharmaceutical preparation, a crude drug, and a fungus extract with the passage of time cannot be affected, and higher effectiveness can be demonstrated.

[0029] The skin external preparations concerning this invention can be offered by various pharmaceutical forms, such as lotions, an emulsion, gel, cream pharmaceuticals, an ointment, powders, and a granule. Moreover, it can provide also as cosmetics for hair, such as skin cleaners, such as makeup cosmetics, such as foundation of each pharmaceutical form, such as the shape of substrate cosmetics, such as skin cosmetics, such as face toilet, a milky lotion, a cream, an essence, and a pack, a makeup base lotion, and a makeup base cream, a milk liquid, oiliness, and a solid, ikara, and a teak color, cleansing cream, a cleansing cream lotion, cleansing cream form, washing-its-face soap, and a body shampoo, a hair shampoo a hair rinse, and a hair treatment, etc.

[0030] In addition, the skin external preparations concerning this invention can be made to also contain bioactive components, such as common drugs and the common raw materials for cosmetics, such as an oily component, a surfactant, a moisturizer, a pigment, an ultraviolet ray absorbent, an anti-oxidant, perfume, and an antifungal agent, and a dermis fibroblast activator, an anti-inflammatory agent, a whitening agent, besides the above-mentioned vegetation, a crude drug, and the extract of a fungus.

[0031]

[Example] Subsequently, although the example and its effectiveness verification test as the manufacture approach of the vegetation concerning this invention as an epidermal cell activator used for an example, a crude drug, and the extract of a fungus, the verification test of the epidermal cell activation effectiveness, and skin external preparations explain this invention to a detail further, the technical range of this invention is not limited at all by this.

[0032] The <manufacture approach 1> The dry vegetation or the dry fungus is ground and it is immersed at a room temperature for one week with the 50 capacity % ethanol water solution of the amount of 10 weight double. This is filtered, under reduced pressure, concentration and desiccation are performed and an extract is obtained. The vegetation obtained by this manufacture approach or the extract of a fungus was made into the example 17 of manufacture from the example 1 of manufacture. This was shown in Table 1 with the use part.

[0033]

[Table 1]

製造例	名称	使用部位
1	アルニカ	花
2	ウコン	根茎
3	オトギリソウ	地上部
4	ガンビルノキ	葉および若枝
5	ゲンノショウコ	地上部
6	コウボク	樹皮
7	シャクヤク	根
8	センキュウ	根茎
9	トウキ	根
10	トウチュウカソウ	複合体全部
11	ナツメ	果実
12	ニンジン	根
13	ビロウドアオイ	根および葉
14	フキタンポポ	花および莖
15	ブクリョウタケ	菌核
16	モモ	種子
17	ユキノシタ	全草

[0034] <Example 18 of manufacture> At least the terrestrial part of the dry ginseng is ground and it is immersed at a room temperature for one week by the propylene glycol of the amount of 10 weight double. This was filtered and it considered as the example 18 of manufacture.

[0035] <Example 19 of manufacture> The entire plant of dry *Althaea officinalis* is ground and it will be

immersed at 50 degrees C for one day with 50 capacity %1 of the amount of 10 weight double, and 3-butyleneglycol water solution. This was filtered and it considered as the example 19 of manufacture.

[0036] <Example 20 of manufacture> The entire plant of the dry angericae radix is ground and it is immersed for two weeks at a room temperature in n-hexane of the amount of 10 weight double. After filtering this, n-hexane was distilled off, and it dried under reduced pressure, and considered as the example 20 of manufacture.

[0037] <Example 21 of manufacture> The rhizome of the dry curcmae rhizoma was ground, and it extracted using the supercritical fluid of a carbon dioxide, and considered as the example 21 of manufacture.

[0038] Moreover, even if it uses a commercial extract in addition to these approaches, it is satisfactory in any way.

[0039] Seeding of the <epidermal cell activation effectiveness> normal Homo sapiens epidermal cell was carried out to 96 hole plate so that it might become 2.0x10⁴ per hole. The seeding culture medium used KG-2 (Kurabo Industries make) of a commercial culture medium. It exchanged for KG-2 culture medium which added the example 15 of manufacture from the example 1 of manufacture of the concentration of arbitration after 24-hour culture, and culture was performed for further 24 hours. Then, it exchanged for 3-(4, 5-dimethyl-2-thiazolyl)-2 and KG-2 which carried out 100microg/mL addition of the 5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) culture medium, and cultivated for 2 hours, the formazan produced by the ring breakage of a tetrazolium ring was extracted in 2-propanol, and the absorbance of 550nm was measured. To coincidence, the absorbance in 650nm was measured as turbidity, and the difference of both measured value estimated the epidermal cell activation operation to it. An epidermal cell activation operation in case vegetation or a fungus extract is additive-free about the result is shown in Table 2 - 5 as a relative value set to 100. In addition, sample combination concentration expresses the concentration of the active principle to a culture medium with weight %.

[0040]

[Table 2]

製造例	名称	使用部位	試料濃度重量 (%)			
			0.002	0.0078	0.031	0.125
1	アルニカ	花	114	112*	116*	101
2	ウコン	根茎	108*	103		
3	オトギリソウ	地上部	108	112*	107	
4	ガンビルノキ	葉および若枝	113*	107		
5	ゲンノショウコ	地上部	109*	121*	112	
6	コウボク	樹皮	107	111*		
7	シャクヤク	根	105*	115*	115*	100
8	センキュウ	根茎	105	108	110*	120**
9	トウキ	根	111**	118*	120**	
11	ナツメ	果実	106*	105	101	
12	ニンジン	根	113*	119**	114*	110*
13	ビロウドアオイ	根および葉	114*	115*	131**	103
14	フキタンポポ	花および茎	113*	105	103	
15	ブクリョウタケ	菌核	107*	115*	116*	
17	ユキノシタ	全草	108	114*	100	

[0041]

[Table 3]

製造例	名称	使用部位	試料濃度重量 (%)			
			0.0031	0.025	0.05	0.1
10	トウチュウカソウ	複合体全部	101	102	105*	108**

[0042]

[Table 4]

製造例	名称	使用部位	試料濃度重量 (%)		
			0.0008	0.02	0.1
18	モモ	種子	107	107*	114*

[0043]

[Table 5]

製造例	名称	使用部位	試料濃度重量(%)				
			0.0016	0.008	0.04	0.2	1
21	ワコン	根茎	108	113**	114**	113**	109**

[0044] Although effective concentration changed with vegetable classes so that more clearly than Table 2 - 5, the epidermal cell activation operation was accepted at 5% or less (* in Table 2 - 5) of level of significance. As compared with the case where an extract is additive-free, especially as for a cnidium rhizome extract (0.125 % of the weight), an angericae radix extract (0.0020 % of the weight - 0.0031 % of the weight), the Cordyceps sinensis extract (0.1 % of the weight), a ginseng extract (0.0078 % of the weight), the Althaea officinalis extract (0.031 % of the weight), and the curcmae rhizoma extract (0.008 % of the weight - 1.0 % of the weight) by the supercritical carbon dioxide, the significant epidermal cell activation operation was accepted by 1% or less of level of significance (** in Table 2 - 5). Hereafter, the vegetation concerning this invention, a crude drug, and the extract of a fungus are called an epidermal cell activator.

[0045]

Essence (1) stearic acid an example 1 - an example 21, and for the [example 1 of comparison] use trial 1.00 (% of the weight)

(2) Cetanol 1.00 (3) malate diisostearyl 3.00 (4) squalane 8.00(5)2-ethylhexanoic acid cetyl A 8.00(6) monostearin acid polyoxyethylene Sorbitan (20E.O.) 1.50 (7) glyceryl monostearate The 1.50(8) 1-% of the weight carboxyvinyl polymer water-solution 15.00 (9) dipropylene glycol 6.00 (10) 10-% of the weight L-arginine water solution Remainder (12) epidermal-cell activator used as 1.50 (11) purified water 100 From amount manufacture approach: (1) of a publication to (7) is heated to 80 degrees C to Table 6, and it dissolves in homogeneity, and considers as an oil phase. Moreover, (8), (9), and (11) are heated to 80 degrees C, and it considers as the aqueous phase. Agitating an oil phase to the aqueous phase, in addition, after performing preliminary emulsification, (10) is added and it emulsifies to homogeneity using a homomixer. After emulsification termination, cooling was performed, (12) was added at 45 degrees C, and it considered as the example 1 - the example 21. (Table 6) . Moreover, what substituted purified water for (12) of an example corresponding was prepared as an example 1 of a comparison.

[0046]

[Table 6]

実施例	製造例	配合量(重量%)
1	1	0.1
2	2	0.1
3	3	0.1
4	4	0.1
5	5	0.1
6	6	0.1
7	7	0.1
8	8	0.1
9	9	0.1
10	10	0.1
11	11	0.1
12	12	0.1
13	13	0.1
14	14	0.1
15	15	0.1
16	16	0.1
17	17	0.1
18	18	5.0
19	19	3.0
20	20	0.1
21	21	0.1

[0047] The use trial was performed using the skin external preparations (the example 1 - example 21) and the example 1 of a comparison which blended the <use trial> epidermal cell activator.

[0048] With the blind, a use trial is the rate of the bis die after washing its face at the time of rising, and in front of sleeping, and was performed [make / each / into one group / 20 20-40-year-old female panelists] by making the optimum dose of a sample apply to the face. The dyadic eye of the condition of a horny layer and the amount of a ripple estimated the condition of epidermis. In addition, the panelist evaluated the ripple by condition evaluation of a horny layer, the naked eye, and photo finish before and after the use trial. In addition, about condition evaluation of a horny layer, the condition 30 days after after use test initiation was evaluated [evaluation / of a ripple] as compared with condition of 60 days after use-before.

[0049] This is removed and it sticks on the slide glass which applied the binder beforehand, after sticking a commercial cellophane tape on a test subject's cheek and pressing it down for a while in the condition with little oil after <condition evaluation of horny layer> washing its face. Subsequently, this slide glass is immersed in a xylene for 1 hour, and after removing a tape calmly, it is again immersed in a xylene for 1 hour. Then, slide glass is taken out, and after carrying out an air dried, it is immersed in a gentian-violet-B water solution 1% during 10 minutes. Subsequently, slide glass is taken out, it rinses, and after [desiccation] balsam enclosure is carried out and a horny layer sample is acquired.

[0050] The acquired keratin sample was visually observed using the microscope, and it scored on the criteria shown in Table 7 - 10, respectively about the number of the configuration of a keratin cell, an exfoliation consistency, and nuclear cell counts. Moreover, about the exfoliation multiplicity of keratin, the image of the obtained horny layer was downloaded to the computer, and using image-analysis software, it is the following, and made and scored.

[0051] It asks for the area S of the part which the keratin cell incorporated as an image occupies, and the area Sn of the part with which the horny layer of n sheets has lapped using image-analysis software. It scored on the criteria which compute a horny layer exfoliation multiplicity using the following formula (1) with this value, and show the value of the obtained keratin exfoliation multiplicity in Table 9.

[0052]

Keratin exfoliation multiplicity = sigman-Sn/S (1)

[0053]

[Table 7]

細胞形状の評価

スコア	評価
4	細胞の形が明瞭な5～6角形をなす。
3	細胞の形がやや丸みを帯びる。
2	細胞の形状が丸みを帯び、大きさにもばらつきが見られる。
1	角質細胞の角が殆どない。
0	角質細胞に角がなく、形状も非常に悪い。

[0054]

[Table 8]

剥離密度の評価

スコア	評価
4	細胞が一面に隙間なくはがれる。
3	細胞同士は密着して剥がれているが、隙間が少し見られる。
2	隙間が多く細胞同士の密着も弱い。
1	隙間が多く、剥がれる角質細胞の数が少ない。
0	角質細胞が殆ど剥がれない。

[0055]

[Table 9]

有核細胞数の評価

スコア	評価
4	殆どの細胞に核が見られない。
3	約1/3の細胞に核が見られる。
2	約1/2の細胞に核が見られる。
1	殆どの細胞に核が見られる。
0	ほぼすべての角質細胞に異常(有核細胞や核の脱落)が見られる。

[0056]

[Table 10]

角質剥離多重度の評価

スコア	角質剥離多重度
4	1. 0~1. 2
3	1. 2~1. 6
2	1. 6~2. 0
1	2. 0~2. 4
0	2. 4~

[0057] As compared with the total value of the condition score of the horny layer which was being created before the trial, the three-stage of "an improvement", "improving a little", and "having no change" estimated. Moreover, the three-stage of "an improvement", "improving a little", and "having no change" also estimated change of the condition of the condition of a ripple. These results were summarized into the following table 11.

[0058]

[Table 11]

試料		表皮の状態			小じわ		
		改善	やや改善	変化なし	改善	やや改善	変化なし
比較例	1	0	4	16	0	2	18
実 施 例	1	9	11	0	11	9	0
	2	11	8	1	13	7	0
	3	13	7	0	12	7	1
	4	13	7	0	12	8	0
	5	9	11	0	10	10	0
	6	10	10	0	8	12	0
	7	9	10	1	9	11	0
	8	14	6	0	15	5	0
	9	15	5	0	16	4	0
	10	16	4	0	15	4	1
例	11	11	8	1	12	8	0
	12	14	5	1	15	5	0
	13	16	4	0	14	6	0
	14	9	11	0	8	12	0
	15	8	12	0	10	9	1
	16	10	10	0	11	8	1
	17	8	12	0	9	11	0
	18	11	9	0	11	8	1
	19	14	6	0	13	7	0
	20	15	5	0	16	4	0
	21	15	5	0	15	5	0

[0059] It became clear that the improvement effect which was very excellent in the condition of a horny layer and two items of a ripple is shown, and the skin external preparations which blended the epidermal cell activator concerning this invention the above result became clear [making the condition of epidermis improve synthetically and notably]. Furthermore, throughout [this use trial term], although the effect on the skin by continuous use of an example 1 - an example 21 was observed, in the group which used which example, there was not a panelist who appealed against dermopathies, such as a skin stimulus of a pain, the itching, etc. and an allergic response.

[0060] The example which blended the epidermal cell activator concerning this invention with below is shown.

[0061]

[Example 22] Face toilet (1) ethanol 10.00 (% of the weight)

(2) Polyoxyethylene hydrogenated castor oil (60E.O.) 0.30(3) epidermal-cell activator (curcmae rhizoma extract (example 2 of manufacture)) A 0.03(4) epidermal-cell activator (angericae radix extract (example 9 of manufacture)) A 0.03(5) epidermal-cell activator (Coltsfoot extract (example 14 of

manufacture)) 0.03(6) epidermal-cell activator (*Althaea officinalis* extract (example 19 of manufacture)) 1.00 (7) methyl parahydroxybenzoate 0.02 (8) concentrated glycerin 3.00 (9) 1, 3-butylene glycol 1.00 (10) purified water Sequential addition of (2) - (7) is carried out at remainder process: (1) set to 100, and it dissolves in homogeneity and considers as an alcoholic phase. It mixes to homogeneity, agitating to the aqueous phase which added (8) and (9) to (10) beforehand, and made this homogeneity.

[0062]

[Example 23] Cream (1) squalane 10.00 (% of the weight)

(2) Stearic acid 2.00(3) hydrogenation palm kernel oil 0.50(4) hydrogenation soybean phosphatide 0.10 (5) cetanols 3.60(6) lipophilic-type glyceryl monostearate 2.00 (7) glycerols 10.00 (8) methyl parahydroxybenzoate A 0.10(9) 1-% of the weight carboxyvinyl polymer water solution A 15.00 (10) 10-% of the weight L-arginine water solution A 1.00 (11) epidermal-cell activator (*Arnica* extract (example 1 of manufacture)) 0.05 (12) epidermal-cell activator (*Cnidium* rhizome extract (example 8 of manufacture)) 0.05 (13) epidermal-cell activator (jujube tree extract (example 11 of manufacture)) 0.05 (14) epidermal-cell activator (peach extract (example 16 of manufacture)) 0.05 (15) epidermal-cell activator (*angericae radix* extract (example 20 of manufacture)) 0.05 (16) purified water Remainder process: (1) set to 100 The heating dissolution of the oil phase component of - (6) is carried out, and it may be 80 degrees C. On the other hand, (7) - (9) and (16) are mixed, and it may be 80 degrees C. After adding stirring said oil phase to this, (10) is added and it emulsifies to homogeneity with a homogenizer. After cooling to 30 degrees C, (11) - (15) was added, and it mixed and equalized.

[0063]

[Example 24] Milky lotion (1) squalane 10.00 (% of the weight)

(2) A methylphenyl polysiloxane 4.00(3) hydrogenation palm kernel oil A 0.50(4) monostearin acid polyoxyethylene Sorbitan (20E.O.) 1.30(5) monostearin acid sorbitan 1.00 (6) glycerols 10.00 (7) methyl parahydroxybenzoate A 0.10(8) 1-% of the weight carboxyvinyl polymer water solution A 13.00 (9) 10-% of the weight L-arginine water solution A 1.00 (10) epidermal-cell activator (*St. John's wort* extract (example 3 of manufacture)) 0.05 (11) epidermal-cell activator (*Peony* extract (example 7 of manufacture)) 0.05 (12) epidermal-cell activator (*Ginseng* extract (example 12 of manufacture)) 0.05 (13) epidermal-cell activator (*Hoelen bamboo* extract (example 15 of manufacture)) 0.05 (14) epidermal-cell activator (*curcmae rhizoma* extract (example 21 of manufacture)) 0.05 (15) purified water Remainder process: (1) set to 100 The heating dissolution of the oil phase component of - (5) is carried out, and it may be 80 degrees C. What, on the other hand, mixed (6) - (8) and (15) is heated to 80 degrees C, and it adds to an oil phase. After adding (9) to this and emulsifying to homogeneity with a homogenizer, it cooled, (10) - (14) was added and it considered as the example 3.

[0064]

[Example 25] PIRUOFU mold pack (1) polyvinyl alcohol 10.00 (% of the weight)

(2) Ethanol 2.00 (3) purified water The 50.00 (4) polyethylene glycol 1500 1.50 (5) 1, 3-butylene glycol 5.00 (6) methyl parahydroxybenzoate A 0.10(7) epidermal-cell activator (*curcmae rhizoma* extract (example 2 of manufacture)) A 0.02(8) epidermal-cell activator (*Uncaria gambir* Roxburgh extract (example 4 of manufacture)) 0.02(9) epidermal-cell activator (*magnoliae-cortex* extract (example 6 of manufacture)) 0.02 (10) epidermal-cell activator (*Cordyceps sinensis* extract (example 10 of manufacture)) 0.02 (11) epidermal-cell activator (*Althaea officinalis* extract (example 13 of manufacture)) 0.02 (12) polyoxyethylenes Hydrogenated castor oil (50E.O.) 0.20 (13) ethanol 8.00 (14) purified water (3) of ordinary temperature is added to the thing which added (2) to remainder process: (1) set to 100, and was made to become wet, and it heats to 80 degrees C, agitating slowly. It cools to 50 degrees C after checking that (1) has dissolved in homogeneity, and (4) and (5) are added and agitated. It cooled to 30 degrees C after checking the dissolution of (4), sequential addition of the alcoholic phase which dissolved (6) - (12) in (13) beforehand, and (14) was carried out, and it agitated to homogeneity.

[0065]

[Example 26] Gel cosmetics (1) dipropylene glycol 10.00 (% of the weight)

(2) A 1-% of the weight carboxyvinyl polymer water solution 50.00 (3) ethanol 3.00 (4) methyl parahydroxybenzoate 0.10(5) epidermal-cell activator (*Arnica* extract (example 1 of manufacture)) 0.01

(6) epidermal-cell activator (peony extract (example 7 of manufacture)) 0.01(7) epidermal-cell activator (Cordyceps sinensis extract (example 10 of manufacture)) 0.01(8) epidermal-cell activator (Creeping saxifrage extract (example 17 of manufacture)) 0.01(9) epidermal-cell activator (Ginseng extract (example 18 of manufacture)) 1.50 (10) purified water Remainder (11) 10-% of the weight potassium hydroxide set to 100 (2) is added to 1.00 process: (1), it agitates, and the alcoholic phase which carried out (4) - (9) dissolution, and (10) are beforehand added to this (3). Then, (11) was made to add and thicken.

[0066]

[Example 27] Charge (1) myristic acid of washing its face 24.00 (% of the weight) (2) Stearic acid 12.00(3) lipophilic-type glyceryl monostearate 3.00 (4) concentrated glycerin 15.00 (5) purified water 30.00 (6) potassium hydroxides A 7.80(7) epidermal-cell activator (Geranium thunbergii Sieb. etZucc. extract (example 5 of manufacture)) 0.05(8) epidermal-cell activator (Creeping saxifrage extract (example 17 of manufacture)) 0.05(9) epidermal-cell activator (ginseng extract (example 18 of manufacture)) 2.00 (10) purified water Remainder process: (1) set to 100 It measures one by one, and is crowded and - (4) is heated to 80 degrees C. It adds agitating slowly what heated (5) which dissolved (6) in this to 80 degrees C. It cooled to 45 degrees C after churning until it became homogeneity, (7) - (10) was added one by one, and it agitated until it became homogeneity.

[0067] Although various abuse trials were performed using the above-mentioned example 1 - the example 27 in order to check the stability of pharmaceutical preparation, deterioration of the quality of cosmetics, such as sedimentation of a combination component, separation, and deterioration, was not seen, either.

[0068]

[Effect of the Invention] Skin external preparations effective in the prevention and the improvement of the failure of epidermis which are caused by various stress by blending headers and these epidermal cell activators in the epidermal cell activation effectiveness of having excelled in Arnica, curcmae rhizoma, a St. John's wort, Uncaria gambir Roxburgh, a Geranium thunbergii Sieb. etZucc., a magnoliae cortex, a peony, a cnidium rhizome, an angericae radix, Cordyceps sinensis, a jujube tree, a ginseng, Althaea officinalis, the coltsfoot, the Hoelen bamboo, the peach, and the extract of creeping saxifrage very much can be offered.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2003-292432
(P2003-292432A)

(43) 公開日 平成15年10月15日 (2003. 10. 15)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
A 6 1 K	7/48	A 6 1 K	7/48
	7/00		7/00
	7/50		7/50
			K
			4 C 0 8 3

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願2002-102041 (P2002-102041)

(22) 出願日 平成14年4月4日 (2002. 4. 4)

(71) 出願人 000135324

株式会社ノエビア

兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地の1

(72) 発明者 山村 達郎

兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地の1 株式会社ノエビア神戸本社内

(72) 発明者 丸山 勝弘

兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地の1 株式会社ノエビア神戸本社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【課題】 紫外線や湿度の変化等の各種ストレスにより、表皮に引き起こされる肌荒れや、乾燥、炎症、更には小じわ等の障害を予防し、更には改善し得る皮膚外用剤を提供すること。

【解決手段】 種々の用途に応用され、古来より生薬として活用されている植物および菌類に関して長年の検討を行った結果、特定の表皮細胞賦活効果の優れた植物および菌類の抽出物を皮膚外用剤に配合することにより、各種ストレスにより引き起こされる表皮の障害を改善できる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 アルニカ、ウコン、オトギリソウ、ガンビールノキ、ゲンノショウコ、コウボク、シャクヤク、センキュウ、トウキ、トウチュウカソウ、ナツメ、ニンジン、ビロウドアオイ、フキタンボボ、ブクリョウタケ、モモ、ユキノシタから選択される1種もしくは2種以上の植物、生薬及び菌類の抽出物を表皮細胞賦活剤として含有する皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、種々のストレスにより引き起こされる表皮の障害の予防および改善に有効な皮膚外用剤に関し、更に詳しくは特定の植物、生薬および菌類から選択される抽出物の1種もしくは2種以上を含有する表皮細胞賦活剤として含有する皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】表皮層は、外界と常に接している器官であり、皮膚バリアの主体である角質層を作り出す重要な細胞組織である。皮膚の表面に存在するために、紫外線や温度の変化や、気温の変化といった種々のストレスを常に受けている。例えば、紫外線暴露すると皮膚内で活性酸素が発生することが知られており、その結果として、肌荒れや、乾燥、炎症、更には小じわ等の表皮の障害が引き起こされる。そこで紫外線障害の対策として、抗酸化作用や紫外線吸収効果を有する物質を有効成分として配合した皮膚外用剤が用いられてきた。その一方で、抗酸化剤や紫外線吸収剤に関しては、その安全性に関して再検討が成されつつある。更に、上述した紫外線以外にも温度の変化や、気温の変化といった種々のストレスを表皮は常に受けており、これらが原因で、紫外線に暴露した場合と同様の障害が起こることもある。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、上述の抗酸化物質は細胞内外の活性酸素を消去することによって、また、紫外線吸収剤においては活性酸素の生成を抑えることによって、細胞障害を未然に防ぐことには有効であるものの、既に障害を被った細胞の修復には無効である。また、肌荒れを改善するために、多価アルコール、アミノ酸や酸性ムコ多糖類などの水溶性高分子などの保湿剤を配合することが検討されているが、その効果は一時的であり、根本的な障害の解消には至らない。

【0004】そこで、本発明の課題は、各種ストレスにより表皮に引き起こされる上記のような障害を予防し、更には改善し得る皮膚外用剤を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するため、本発明者らは、表皮細胞の賦活効果を指標に、従来より化粧品原料で汎用されている原料について検討を行った結果、特定の植物、生薬および菌類（アルニカ、ウ

コン、オトギリソウ、ガンビールノキ、ゲンノショウコ、コウボク、シャクヤク、センキュウ、トウキ、トウチュウカソウ、ナツメ、ニンジン、ビロウドアオイ、フキタンボボ、ブクリョウタケ、モモ、ユキノシタ）の抽出物に、非常に優れた表皮細胞賦活効果があることを見出した。この表皮細胞賦活剤を配合した皮膚外用剤を用いることで、上述の種々のストレスによる表皮の障害の改善に対して優れた効果を発揮すること見出し、本発明を完成するに至った。なお、これらの植物、生薬および菌類の抽出物の表皮細胞賦活効果の有効成分として皮膚外用剤に配合する技術に関しては、これまで全く知られておらず、本発明者らがはじめて見出したものである。

【0006】

【発明の実施の形態】本発明にかかる表皮細胞賦活剤として用いることのできる植物、生薬および菌類の詳細について説明する。

【0007】本発明において用いるアルニカ (*Arnica montana* L.) は、キク科 (*Compositae*) に属する多年草で、葉、茎、花、根等の各部位及び全草を用いることができるが、根及び頭花から選択される1種又は2種の部位を用いることが好ましい。

【0008】本発明において用いるウコン (*Curcuma domestica* Valet.) は、ショウガ科 (*Zingiberaceae*) に属する多年草で、葉、茎、花、果実、根等の各部位及び全草を用いることができるが、根茎を用いることが好ましい。また、ウコンの根茎を乾燥させたものは「ウコン」と呼ばれる生薬の一種であり、かかる生薬を用いることもできる。

【0009】本発明において用いるオトギリソウ (*Hypericum erectum* Thunb.; *Hypericum perforatum* L.) は、オトギリソウ科 (*Guttiferae*) に属する多年草で、葉、茎、花、根等の各部位及び全草を用いることができるが、全草を用いることが好ましい。

【0010】本発明において用いるガンビールノキ (*Uncaria gambir* (Hunt) Rob.) は、アカネ科 (*Rubiaceae*) に属する高木で、葉、枝、幹、樹皮、根、花、果実等の各部位を用いることができるが、葉及び若枝を用いることが好ましい。また、ガンビールノキの葉及び若枝の乾燥水性エキスは、「アセンヤク」と呼ばれる生薬であり、かかる生薬を用いることもできる。

【0011】本発明において用いるゲンノショウコ (*Geranium nepalense* Sweet. var. *Thunbergii* (Sieb. et Zucc.) Kudo) は、フウロソウ科 (*Geraniaceae*) に属する多年草で、葉、茎、花、果実等の各部位及び全草を用いることができるが、全草を用いることが好ましい。

【0012】本発明において用いるコウボク (Magnolia officinalis Rehd. et Wils.) は、モクレン科 (Magnoliaceae) に属する落葉高木で、葉、枝、木部、樹皮、花、果実、根、根皮等の各部位を用いることができるが、樹皮を用いることが好ましい。また、コウボクの樹皮を乾燥させたものは、「コウボク」と呼ばれる生薬の一種であり、かかる生薬を用いることもできる。

【0013】本発明において用いるシャクヤク (Paeonia lactiflora Pall.) は、ボタン科 (Paeoniaceae) に属する多年草で、葉、茎、花、果実、根等の各部位及び全草を用いることができるが、根を用いることが好ましい。また、シャクヤクの根を乾燥させたものは、西洋において生薬として用いられてきた。

【0014】本発明において用いるセンキュウ (Cnidium officinale Makino) は、セリ科 (Umbelliferae) に属する多年草で、葉、茎、花、果実、根等の各部位及び全草を用いることができるが、根茎を用いることが好ましい。また、センキュウの根茎を乾燥させたものは「センキュウ」と呼ばれる生薬の一種であり、かかる生薬を用いることもできる。

【0015】本発明において用いるトウキ (Angelica acutiloba (Sieb. et Zucc.) Kitagawa) は、セリ科 (Umbelliferae) に属する多年草で、葉、茎、花、果実、根等の各部位及び全草を用いることができるが、根を用いることが好ましい。また、トウキの根を乾燥させたものは「トウキ」と呼ばれる生薬の一種であり、かかる生薬を用いることもできる。

【0016】本発明において用いるトウチュウカソウは、蝶蛾類鱗翅目および鞘翅目の昆虫又はその幼虫と、その虫体に寄生するバクダキン科 (Clavicipitaceae) に属する菌類の複合体およびその乾燥物である生薬を指し、子実体、被子体、虫体を用いることもできるが、虫体を含む複合体のすべてを用いることが好ましい。また、本発明においてもっとも好ましく用いることのできるトウチュウカソウは、コウモリガ科の幼虫 (Hepialus armoricanus Ober.) と、バクダキン科のコルダイセブ・シネンシス (Cordyceps sinensis) が形成する複合体を乾燥させた生薬である「トウチュウカソウ」(学名: Cordyceps) であるが、コルダイセブ・シネンシス以外のトウチュウカソウを形成する菌類として、同属の菌類であるセミタケ (C. sobolifera B.) やサナギタケ (C. militaris Link.)、ミミカキタケ (C. nutans Pat.) など本発明において用いることもできる。

【0017】本発明において用いるナツメ (Ziziphus jujuba Mill.) は、クロウメモドキ科 (Rhamnaceae) に属する高木で、葉、枝、幹、樹皮、根、花、果実等の各部位を用いることができるが、果実を用いることが好ましい。また、ナツメの果実を乾燥させたものは、「タイソウ」と呼ばれる生薬であり、かかる生薬を用いることもできる。

【0018】本発明において用いるニンジン (Daucus carota L.) は、セリ科 (Umbelliferae) に属する越年性草本で、葉、茎、根等の各部位及び全草を用いることができるが、根部を用いることが好ましい。

【0019】本発明において用いるビロウドアオイ (Althaea officinalis L.) は、アオイ科 (Malvaceae) に属する多年草で、葉、茎、花、根等の各部位及び全草を用いることができるが、葉又は根を用いることが好ましい。

【0020】本発明において用いるフキタンボボ (Tussilago farfara L.) は、キク科 (Compositae) に属する多年草で、葉、茎、花、根等の各部位及び全草を用いることができるが、葉又は花を用いることが好ましい。

【0021】本発明において用いるブクリョウタケ (Poria cocos (Fr.) Wolf) は、サルノコシカケ科 (Polyporaceae) に属する担子菌類である。また、ブクリョウタケの菌核を乾燥させたものは、「ブクリョウ」と呼ばれる生薬であり、かかる生薬を用いることもできる。

【0022】本発明において用いるモモ (Prunus persica Batsch または Prunus persica Batsch var. davidiana Maxim.) は、バラ科 (Rosaceae) に属する落葉果樹で、葉、枝、幹、樹皮、根、花、果実、種子等の各部位を用いることができるが、種子を用いることが好ましい。また、モモの種子は、「トウニン」と呼ばれる生薬の一種であり、かかる生薬を用いることもできる。

【0023】本発明において用いるユキノシタ (Saxifraga stolonifera Meerb.) は、ユキノシタ科 (Saxifragaceae) に属する多年草で、葉、茎、花、果実等の各部位及び全草を用いることができるが、葉、茎などの地上部位を用いることが好ましい。

【0024】続いて本発明において用いる植物、生薬および菌類抽出物の抽出方法について述べる。

【0025】本発明において、上記各植物、生薬および菌類は生のまま抽出に供してもよいが、抽出効率を考えると、細切、乾燥、粉碎等の処理を行った後に抽出を行うことが好ましい。抽出は、抽出溶媒に浸漬して行う。

50 抽出効率を上げるため攪拌を行ったり、抽出溶媒中でホ

モジナイズしてもよい。抽出温度としては、5℃程度から抽出溶媒の沸点以下の温度とするのが適切である。抽出時間は抽出溶媒の種類や抽出温度によっても異なるが、4時間～14日間程度とするのが適切である。

【0026】抽出溶媒としては、水の他、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の低級アルコール、1, 3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、グリセリン等の多価アルコール、エチルエーテル、プロピルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類、アセトン、エチルメチルケトン等のケトン類などの極性有機溶媒を用いることができ、これらより1種又は2種以上を選択して用いる。また、生理食塩水、リン酸緩衝液、リン酸緩衝生理食塩水や、尿素を溶解させたアルコール水溶液等を用いてもよい。

【0027】上記植物、生薬および菌類の上記溶媒による抽出物は、そのままでも本発明に係る皮膚外用剤に含有させることができるが、濃縮、乾固したものを水や極性溶媒に再度溶解したり、或いはそれらの皮膚生理機能向上作用を損なわない範囲で脱色、脱臭、脱塩等の精製処理を行ったり、カラムクロマトグラフィーによる分画処理を行った後に用いてもよい。また保存のため、精製処理の後凍結乾燥し、用時に溶媒に溶解して用いることもできる。また、リボソーム等のベシクルやマイクロカプセル等に内包させて用いることもできる。

【0028】本発明における上述の植物、生薬および菌類抽出物の皮膚外用剤への配合量としては、好ましくは0.0001～5重量%、特に0.001～1重量%の範囲である。この範囲であれば、特定の植物、生薬および菌類抽出物を組み合わせて配合した場合、製剤及び製剤中の植物、生薬および菌類抽出物の経時安定性に影響を及ぼすことが無く、より高い効果を発揮させることができる。

【0029】本発明に係る皮膚外用剤は、ローション剤、乳剤、ゲル剤、クリーム剤、軟膏剤、粉末剤、顆粒剤等、種々の剤型で提供することができる。また、化粧水、乳液、クリーム、美容液、パック等の皮膚化粧料、メイクアップベースローション、メイクアップベースクリーム等の下地化粧料、乳液状、油性、固形状等の各剤型のファンデーション、アイカラー、チークカラー等のメイクアップ化粧料、クレンジングクリーム、クレンジングローション、クレンジングフォーム、洗顔石鹸、ボディシャンプー等の皮膚洗浄料、ヘアシャンプー、ヘアリンス、ヘアトリートメント等の毛髪用化粧料等としても提供することができる。

【0030】なお本発明に係る皮膚外用剤には、上記植物、生薬および菌類の抽出物の他に、油性成分、界面活性剤、保湿剤、顔料、紫外線吸収剤、抗酸化剤、香料、防腐防黴剤等の一般的な医薬品及び化粧料用原料や、真皮線維芽細胞賦活剤、抗炎症剤、美白剤等の生理活性成

分をも含有させることができる。

【0031】

【実施例】次いで、実施例に用いる表皮細胞賦活剤としての、本発明に係る植物、生薬および菌類の抽出物の製造方法、表皮細胞賦活効果の確認試験、皮膚外用剤としての実施例とその有効性確認試験により、本発明について更に詳細に説明するが、本発明の技術的範囲はこれによって何ら限定されることはない。

【0032】＜製造方法1＞ 乾燥した植物もしくは菌類を粉碎し、10重量倍量の50容量%エタノール水溶液で1週間室温にて浸漬する。これをろ過し、減圧下、濃縮及び乾燥を行い抽出物を得る。この製造方法で得られた植物もしくは菌類の抽出物を製造例1から製造例17とした。これを使用部位とともに表1に示した。

【0033】

【表1】

製造例	名称	使用部位
1	アルニカ	花
2	ウコン	根茎
3	オトギリソウ	地上部
4	ガンピールノキ	葉および若枝
5	ゲンノショウコ	地上部
6	コウボク	樹皮
7	シャクヤク	根
8	センキュウ	根茎
9	トウキ	根
10	トウチュウカソウ	複合体全部
11	ナツメ	果実
12	ニンジン	根
13	ビロウドアオイ	根および葉
14	フキタンポポ	花および茎
15	ブクリョウタケ	菌核
16	モモ	種子
17	ユキノシタ	全草

【0034】＜製造例18＞ 乾燥したニンジンの地上部位を粉碎し、10重量倍量のプロピレングリコールで1週間室温で浸漬する。これをろ過し、製造例18とした。

【0035】＜製造例19＞ 乾燥したビロウドアオイの全草を粉碎し、10重量倍量の50容量%1, 3-ブチレングリコール水溶液にて、50℃で1日浸漬する。これをろ過し、製造例19とした。

【0036】＜製造例20＞ 乾燥したトウキの全草を粉碎し、10重量倍量のn-ヘキサンにて、室温で2週間浸漬する。これをろ過後、n-ヘキサンを留去して減圧下乾燥し、製造例20とした。

【0037】＜製造例21＞ 乾燥したウコンの根茎を粉碎し、二酸化炭素の超臨界流体を用いて抽出を行い、製造例21とした。

【0038】また、これらの方法以外に市販の抽出物を使用しても、何ら問題はない。

【0039】＜表皮細胞賦活効果＞正常ヒト表皮細胞を1穴あたり2.0×10⁴個となるように96穴プレートに播種した。播種培地は市販培地のKG-2（クラボウ製）を用いた。24時間培養後、任意の濃度の製造例

1から製造例15を添加したKG-2培地に交換し、さらに24時間培養を行った。その後、3-(4,5-ジメチル-2-チアゾリル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロミド(MTT)を100 μ g/mL添加したKG-2培地に交換して2時間培養し、テトラゾリウム環の開環により生じるフォルマザンを2-プロパノールにて抽出し、550nmの吸光度を測定した。同時に、濁度として650nmにおける吸光度を測定し、両*

*測定値の差により表皮細胞賦活作用を評価した。その結果を植物もしくは菌類抽出物が無添加の場合の表皮細胞賦活作用を100とした相対値として表2～表5に示す。なお、試料配合濃度は、培地に対する有効成分の濃度を重量%で表したものである。

【0040】

【表2】

製造例	名称	使用部位	試料濃度重量(%)			
			0.002	0.0078	0.031	0.125
1	アルニカ	花	114	112*	116*	101
2	ウコン	根茎	108*	103		
3	オトギリソウ	地上部	108	112*	107	
4	ガンピールノキ	葉および若枝	113*	107		
5	ゲンノショウコ	地上部	109*	121*	112	
6	コウボク	樹皮	107	111*		
7	シャクヤク	根	105*	115*	115*	100
8	センキュウ	根茎	105	106	110*	120**
9	トウキ	根	111**	118*	120**	
11	ナツメ	果実	106*	105	101	
12	ニンジン	根	113*	119**	114*	110*
13	ピロウダアオイ	根および葉	114*	115*	131**	103
14	フキタンポポ	花および茎	113*	105	103	
15	ブクリョウタケ	菌類	107*	115*	116*	
17	ユキノシタ	全草	108	114*	100	

【0041】

※ ※【表3】

製造例	名称	使用部位	試料濃度重量(%)			
			0.0031	0.025	0.05	0.1
10	トウチュウカソウ	複合体全部	101	102	105*	109**

【0042】

★ ★【表4】

製造例	名称	使用部位	試料濃度重量(%)		
			0.0008	0.02	0.1
16	モモ	種子	107	107*	114*

【0043】

☆ ☆【表5】

製造例	名称	使用部位	試料濃度重量(%)				
			0.0016	0.008	0.04	0.2	1
21	ウコン	根茎	108	113*	114**	113**	109**

【0044】表2～表5より明らかなように、植物の種類によって有効濃度は異なるが、危険率5%以下(表2～表5中の*)で表皮細胞賦活作用が認められた。特に、センキュウ抽出物(0.125重量%)、トウキ抽出物(0.0020重量%～0.0031重量%)、トウチュウカソウ抽出物(0.1重量%)、ニンジン抽出物(0.0078重量%)、ピロウダアオイ抽出物

◆(0.031重量%)、超臨界二酸化炭素によるウコン抽出物(0.008重量%～1.0重量%)は、抽出物が無添加の場合と比較して、1%以下の危険率(表2～表5中の**)で有意な表皮細胞賦活作用が認められた。以下、本発明に係る植物、生薬および菌類の抽出物を、表皮細胞賦活剤と称する。

◆ 【0045】

[実施例1～実施例21および比較例1] 使用試験用美容液

(1) ステアリン酸	1.00 (重量%)
(2) セタノール	1.00
(3) リンゴ酸ジイソステアリル	3.00
(4) スクワラン	8.00
(5) 2-エチルヘキサノ酸セチル	8.00
(6) モノステアリン酸ポリオキシエチレン ソルビタン(20E.O.)	1.50
(7) モノステアリン酸グリセリン	1.50
(8) 1重量%カルボキシビニルポリマー水溶液	15.00
(9) ジプロピレングリコール	6.00

(10) 10重量% L-アルギニン水溶液

1.50

(11) 精製水

100とする残部

(12) 表皮細胞賦活剤

表6に記載の量

製造方法：(1) から (7) までを 80℃ まで加熱し均一に溶解し、油相とする。また、(8)、(9) および (11) を 80℃ まで加熱し、水相とする。水相に油相を攪拌しながら加え、予備乳化を行った後、(10) を加えてホモミキサーを用いて均一に乳化する。乳化終了後、冷却を行い 45℃ で (12) を加え、実施例 1～実施例 21 とした (表 6)。また、対応する実施例の (12) を精製水に代替したものを比較例 1 として調製した。

【0046】

【表6】

実施例	製造例	配合量 (重量%)
1	1	0.1
2	2	0.1
3	3	0.1
4	4	0.1
5	5	0.1
6	6	0.1
7	7	0.1
8	8	0.1
9	9	0.1
10	10	0.1
11	11	0.1
12	12	0.1
13	13	0.1
14	14	0.1
15	15	0.1
16	16	0.1
17	17	0.1
18	18	5.0
19	19	3.0
20	20	0.1
21	21	0.1

【0047】＜使用試験＞表皮細胞賦活剤を配合した皮膚外用剤 (実施例 1～実施例 21) と比較例 1 を用いて使用試験を行った。

【0048】使用試験は、20～40才の女性パネラー各 20 名を 1 群として、ブラインドにて、起床時の洗顔後および就寝直前の 1 日 2 回の割合で、試料の適量を顔面に塗布させて行った。表皮の状態を、角質層の状態と、小じわの多寡の 2 項目で評価を行った。なお、パネラーは使用試験の前後に、角質層の状態評価、肉眼および写真判定による小じわの評価を行った。なお、角質層の状態評価については、使用試験開始後 30 日後の状態を、小じわの評価については、60 日後の状態を使用前と比較して評価した。

【0049】＜角質層の状態評価＞洗顔後の油分の少ない状態で、市販のセロファンテープを被験者の頬に貼り付け、しばらく抑えた後、これを剥がし、あらかじめ固着剤を塗布したスライドガラスに貼り付ける。ついで、このスライドガラスを 1 時間キシレンに浸漬し、テープを静かに剥がした後再度、キシレンに 1 時間浸漬する。その後、スライドガラスを取り出し、風乾させた後、1 * 50

* 0 分間 1% ゲンチアナバイオレット B 水溶液に浸漬する。ついで、スライドガラスを取り出し、水洗、乾燥後バルサム封入して角質層標本を得る。

【0050】得られた角質標本を顕微鏡を用いて目視で観察し、角質細胞の形状、剥離密度、有核細胞数の数について、それぞれ表 7～表 10 に示した基準にてスコア化した。また角質の剥離多重度については、得られた角質層の画像をコンピュータに取り込み、画像解析ソフトを用いて以下のようにしてスコア化した。

【0051】画像として取り込んだ角質細胞の占める部分の面積 S および、n 枚の角質層の重なっている部分の面積 S_n を、画像解析ソフトを用いて求める。この値により下記式 (1) を用いて角質層剥離多重度を算出し、得られた角質剥離多重度の値を表 9 に示す基準でスコア化した。

【0052】

$$20 \text{ 角質剥離多重度} = \sum n \cdot S_n / S \quad (1)$$

【0053】

【表7】

細胞形状の評価

スコア	評価
4	細胞の形が明確な 5～6 角形をなす。
3	細胞の形がやや丸みを帯びる。
2	細胞の形状が丸みを帯び、大きさにもばらつきが見られる。
1	角質細胞の角が殆どない。
0	角質細胞に角がなく、形状も非常に悪い。

【0054】

30 【表8】

剥離密度の評価

スコア	評価
4	細胞が一面に隙間なくはがれる。
3	細胞同士は密着して剥がれているが、隙間が少し見られる。
2	隙間が多く細胞同士の密着も弱い。
1	隙間が多く、剥がれる角質細胞の数が少ない。
0	角質細胞が殆ど剥がれない。

【0055】

【表9】

有核細胞数の評価

スコア	評価
4	殆どの細胞に核が見られない。
3	約 1/3 の細胞に核が見られる。
2	約 1/2 の細胞に核が見られる。
1	殆どの細胞に核が見られる。
0	ほぼすべての角質細胞に異常 (有核細胞や核の脱落) が見られる。

【0056】

【表10】

11

角質剥離多量度の評価

スコア	角質剥離多量度
4	1. 0~1. 2
3	1. 2~1. 6
2	1. 6~2. 0
1	2. 0~2. 4
0	2. 4~

12

*の合計値と比較して、「改善」、「やや改善」、「変化なし」の3段階で評価した。また、小じわの状態の状態の変化についても、「改善」、「やや改善」、「変化なし」の3段階で評価した。これらの結果について、下表11にまとめた。

【0058】

【0057】試験前に作成していた角質層の状態スコア*

【表11】

試料		表皮の状態			小じわ		
		改善	やや改善	変化なし	改善	やや改善	変化なし
比較例	1	0	4	16	0	2	18
実施例	1	9	11	0	11	9	0
	2	11	8	1	13	7	0
	3	13	7	0	12	7	1
	4	13	7	0	12	8	0
	5	9	11	0	10	10	0
	6	10	10	0	8	12	0
	7	9	10	1	9	11	0
	8	14	6	0	15	5	0
	9	15	5	0	16	4	0
	10	16	4	0	15	4	1
	11	11	8	1	12	8	0
	12	14	5	1	15	5	0
	13	16	4	0	14	6	0
	14	9	11	0	8	12	0
	15	8	12	0	10	9	1
	16	10	10	0	11	8	1
	17	8	12	0	9	11	0
	18	11	9	0	11	8	1
	19	14	6	0	13	7	0
	20	15	5	0	16	4	0
	21	15	5	0	15	5	0

【0059】以上の結果、本発明に係る表皮細胞賦活剤を配合した皮膚外用剤は、角質層の状態および小じわの2つの項目で、非常に優れた改善効果を示すことが明らかとなり、表皮の状態を総合的かつ顕著に改善させることが明らかとなった。さらに、この使用試験期間中、実施例1~実施例21の連用による皮膚への影響を観察し※

※だが、いずれの実施例を使用した群においても、痛み、かゆみ等の皮膚刺激やアレルギー反応等の皮膚障害を訴えたパネラーはいなかった。

【0060】以下に本発明にかかる表皮細胞賦活剤を配合した実施例を示す。

【0061】

【実施例22】 化粧水

- (1) エタノール 10.00 (重量%)
- (2) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(60E.O.) 0.30
- (3) 表皮細胞賦活剤(ウコン抽出物(製造例2)) 0.03
- (4) 表皮細胞賦活剤(トウキ抽出物(製造例9)) 0.03
- (5) 表皮細胞賦活剤
(フキタンボボ抽出物(製造例14)) 0.03
- (6) 表皮細胞賦活剤
(ビロウドアオイ抽出物(製造例19)) 1.00
- (7) パラオキシ安息香酸メチル 0.02
- (8) 濃グリセリン 3.00
- (9) 1,3-ブチレングリコール 1.00
- (10) 精製水 100とする残部

製法: (1)に(2)~(7)を順次添加し、均一に溶解しアルコール相とする。これを、あらかじめ(10)に(8)及び(9)を添加して均一にした水相に攪拌し★

★ながら均一に混合する。

【0062】

【実施例23】 クリーム

- (1) スクワラン 10.00 (重量%)
- (2) ステアリン酸 2.00

13	14
(3) 水素添加パーム核油	0.50
(4) 水素添加大豆リン脂質	0.10
(5) セタノール	3.60
(6) 親油型モノステアリン酸グリセリン	2.00
(7) グリセリン	10.00
(8) パラオキシ安息香酸メチル	0.10
(9) 1重量%カルボキシビニルポリマー水溶液	15.00
(10) 10重量%L-アルギニン水溶液	1.00
(11) 表皮細胞賦活剤	
(アルニカ抽出物(製造例1))	0.05
(12) 表皮細胞賦活剤	
(センキュウ抽出物(製造例8))	0.05
(13) 表皮細胞賦活剤(ナツメ抽出物(製造例11))	0.05
(14) 表皮細胞賦活剤(モモ抽出物(製造例16))	0.05
(15) 表皮細胞賦活剤(トウキ抽出物(製造例20))	0.05
(16) 精製水	100とする残部

製法: (1)~(6)の油相成分を加熱溶解し、80℃ *化する。30℃まで冷却した後、(11)~(15)をとする。一方(7)~(9)および(16)を混合し、 添加し混合、均一化した。
80℃とする。これに前記油相を攪拌しながら加えたあ 【0063】
と、(10)を加えて、ホモジナイザーにより均一に乳*20

[実施例24] 乳液

(1) スクワラン	10.00 (重量%)
(2) メチルフェニルポリシロキサン	4.00
(3) 水素添加パーム核油	0.50
(4) モノステアリン酸ポリオキシエチレン ソルビタン(20E.O.)	1.30
(5) モノステアリン酸ソルビタン	1.00
(6) グリセリン	10.00
(7) パラオキシ安息香酸メチル	0.10
(8) 1重量%カルボキシビニルポリマー水溶液	13.00
(9) 10重量%L-アルギニン水溶液	1.00
(10) 表皮細胞賦活剤	
(オトギリソウ抽出物(製造例3))	0.05
(11) 表皮細胞賦活剤	
(シャクヤク抽出物(製造例7))	0.05
(12) 表皮細胞賦活剤	
(ニンジン抽出物(製造例12))	0.05
(13) 表皮細胞賦活剤	
(ブクリョウタケ抽出物(製造例15))	0.05
(14) 表皮細胞賦活剤(ウコン抽出物(製造例21))	0.05
(15) 精製水	100とする残部

製法: (1)~(5)の油相成分を加熱溶解し、80℃ ※を加えた後、ホモジナイザーにより均一に乳化した後、とする。一方(6)~(8)および(15)を混合した 冷却して(10)~(14)を加え実施例3とした。
ものを80℃まで加熱し、油相に加える。これに(9)※ 【0064】

[実施例25] ビールオフ型バック

(1) ポリビニルアルコール	10.00 (重量%)
(2) エタノール	2.00
(3) 精製水	50.00
(4) ポリエチレングリコール1500	1.50
(5) 1,3-ブチレングリコール	5.00

15	16
(6) パラオキシ安息香酸メチル	0.10
(7) 表皮細胞賦活剤(ウコン抽出物(製造例2))	0.02
(8) 表皮細胞賦活剤 (ガンビルノキ抽出物(製造例4))	0.02
(9) 表皮細胞賦活剤(コウボク抽出物(製造例6))	0.02
(10) 表皮細胞賦活剤 (トウチュウカソウ抽出物(製造例10))	0.02
(11) 表皮細胞賦活剤 (ヒロウドアオイ抽出物(製造例13))	0.02
(12) ポリオキシエチレン 硬化ヒマシ油(50E.O.)	0.20
(13) エタノール	8.00
(14) 精製水	100とする残部

製法: (1)に(2)を加え湿らせておいたものに、常 *の溶解を確認後、30℃まで冷却し、あらかじめ(1
温の(3)を加え、ゆっくりと攪拌しながら80℃まで 3)に(6)~(12)を溶解したアルコール相と(1
加熱する。(1)が均一に溶解したことを確認後、50 4)を順次添加して、均一に攪拌した。
℃まで冷却し、(4)、(5)を加え攪拌する。(4)* 【0065】

[実施例26] ゲル状化粧料

(1) ジアロピレングリコール	10.00 (重量%)
(2) 1重量%カルボキシビニルポリマー水溶液	50.00
(3) エタノール	3.00
(4) パラオキシ安息香酸メチル	0.10
(5) 表皮細胞賦活剤(アルニカ抽出物(製造例1))	0.01
(6) 表皮細胞賦活剤(シャクヤク抽出物(製造例7))	0.01
(7) 表皮細胞賦活剤 (トウチュウカソウ抽出物(製造例10))	0.01
(8) 表皮細胞賦活剤 (ユキノシタ抽出物(製造例17))	0.01
(9) 表皮細胞賦活剤 (ニンジン抽出物(製造例18))	1.50
(10) 精製水	100とする残部
(11) 10重量%水酸化カリウム	1.00

製法: (1)に(2)を加えて攪拌し、これに、あらか ※た。
じめ(3)に(4)~(9)溶解したアルコール相と 【0066】
(10)を加える。その後、(11)を加えて増粘させ※

[実施例27] 洗顔料

(1) ミリスチン酸	24.00 (重量%)
(2) ステアリン酸	12.00
(3) 親油型モノステアリン酸グリセリン	3.00
(4) 濃グリセリン	15.00
(5) 精製水	30.00
(6) 水酸化カリウム	7.80
(7) 表皮細胞賦活剤 (ゲンノショウコ抽出物(製造例5))	0.05
(8) 表皮細胞賦活剤 (ユキノシタ抽出物(製造例17))	0.05
(9) 表皮細胞賦活剤(ニンジン抽出物(製造例18))	2.00
(10) 精製水	100とする残部

製法: (1)~(4)を順次量りこみ、80℃まで加熱 ★加熱したものをゆっくりと攪拌しながら加える。均質に
する。これに、(6)を溶解させた(5)を80℃まで★50 なるまで攪拌後、45℃まで冷却し、(7)~(10)

を順次加えて均質になるまで攪拌した。

【0067】上記の実施例1～実施例27を用いて、製剤の安定性を確認するために各種虐待試験を行ったが、配合成分の沈降、分離及び変質等の化粧料の品質の低下もみられなかった。

【0068】

【発明の効果】アルニカ、ウコン、オトギリソウ、ガン

ビールノキ、ゲンノショウコ、コウボク、シャクヤク、センキュウ、トウキ、トウチュウカソウ、ナツメ、ニンジン、ビロウドアオイ、フキタンボボ、ブクリョウタケ、モモ、ユキノシタの抽出物に非常に優れた表皮細胞賦活効果を見出し、これらの表皮細胞賦活剤を配合することで、種々のストレスにより引き起こされる表皮の障害の予防および改善に有効な皮膚外用剤を提供できる。

フロントページの続き

(72)発明者 花野 彰紀
兵庫県神戸市中央区港島中町6丁目13番地
の1 株式会社ノエビア神戸本社内

Fターム(参考) 4C083 AA111 AA112 AA122 AB032
AC022 AC072 AC102 AC122
AC172 AC242 AC342 AC372
AC422 AC432 AC442 AC482
AC582 AD042 AD092 AD112
AD152 AD572 BB41 CC01
CC02 CC03 CC04 CC05 CC07
CC11 CC23 CC24 CC31 CC33
CC38 CC39 DD08 DD12 DD14
DD15 DD16 DD17 DD21 DD22
DD23 DD31 DD41 EE01 EE07
EE12 EE13 FF01